

令和 4 年 4 月 1 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08789

研究課題名(和文)非小細胞肺癌の発生、進行におけるER とGPER1/GPR30の働きの解明

研究課題名(英文)The function of ER-beta and GPER1/GPR 30 in NSCLC progression

研究代表者

池田 公英 (IKEDA, KOEI)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・准教授

研究者番号：20448525

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：非小細胞肺癌症例においてGPERおよびESR2の発現をrealtime-PCR法で定量したところ、GPERは正常部で有意に発現が高値であった($P<0.001$)。ESR2も正常肺で高値($P=0.01$)。組織型では腫瘍部のGPERが腺癌群で高値($P=0.004$)、正常部のESR2が腺癌群で高値($P=0.05$)であった。予後は無再発生存期間でGPERのREの閾値を60.8とすると、発現低値群で有意に予後不良であった($P=0.001$)。ESR2でも低値群が有意に予後不良であった($P=0.015$)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

正常肺においては、GPERやESR2がエストロゲンの受容体として機能しているが、それらの発現が非小細胞肺癌においては有意に低下していた。また、GPER、ESR2の発現低下は非小細胞肺癌の予後不良因子であることが示された。この結果によってエストロゲンのシグナルが非小細胞肺癌においては腫瘍抑制的に働いており、シグナルの低下が悪性度の上昇に寄与している可能性が示唆された。肺癌の進行抑制のため、これらのエストロゲンレセプターの発現を賦活したり、エストロゲンを投与することが肺癌の進行抑制に有効である可能性について今後さらなる研究が期待される。

研究成果の概要(英文)：Expression of GPER and ESR2 in the cases of NSCLC was measured by the use of realtime-PCR. The expression level was higher in normal lung than in tumor tissue of NSCLC. GPER and ESR2 showed significantly higher expression in adenocarcinoma cases than in others. The recurrence free survival was significantly shorter in low expression cases of GPER than in high expression cases.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：非小細胞肺癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

非小細胞肺癌、特に非喫煙者女性の肺腺癌の発生、進行におよぼすエストロゲンの役割が注目されているが、肺癌の進行、悪性化にエストロゲンがどのように関わっているかはわかっていないことが多い。エストロゲンレセプターにはER α とER β の2種類があることが知られているが、申請者らの経験によると、肺腺癌においてER β は核に陽性に染色されることは少なく、ER α が高率に陽性であった。ER α は乳癌においては腫瘍抑制的に働くことが知られている。また、細胞膜または細胞質に存在するエストロゲンレセプターとしてGPER1/GPR30の存在が注目されており、エストロゲンをリガンドとし、癌細胞の増殖抑制、アポトーシスを誘導すると報告されている。申請者の仮説はエストロゲンが非小細胞肺癌、特に肺腺癌の増殖、進展に際してER α 、GPER1/GPR30を介して抑制的に働いており、それらのレセプターの発現を失うことが腫瘍の悪性度上昇に関わっているというものである。本研究の目的はER α およびGPER1/GPR30の非小細胞肺癌の発生、進行への関与について知ることである。

2. 研究の目的

本研究にて我々が明らかにしたいことは、肺癌組織でのER α 、GPER1/GPR30の発現が肺癌の進行、悪性度に及ぼす影響と、プロモーターメチル化がその発現に影響を及ぼしているか否か。さらにはER α 、GPER1/GPR30の多型、閉経後の血清中のエストラジオール値の低値が肺癌発生リスクに及ぼす影響である。

3. 研究の方法

2016/1/1から2016年12月までの114例の非小細胞癌症例において非腫瘍部肺ならびに腫瘍部を凍結保存し、mRNAを抽出。GPERおよびESR2の発現をreal-time-PCR法で定量した。H358肺腺癌細胞株での発現を基準としたqPCR法でRelative expressionを算出した。

またmRNAの発現を定量した症例においてパラフィン切片を用いて免疫染色を行い、real-time PCR法の結果と照合し、関連性を検討した。

上記にて得たmRNAの発現と免疫染色の結果を臨床病理学的因子、予後との関連性を解析した。

4. 研究成果

(1) 正常部と腫瘍部の比較：GPER1の正常肺でRelative expression(RE)は 298.4 ± 176.4 で、腫瘍部の発現 155.3 ± 194.3 と比較し有意に高値($P < 0.001$)であった。ESR2も正常部は 48.8 ± 50.1 、腫瘍部は 34.6 ± 34.7 で正常部が有意に高値であった($P = 0.001$)。

(2) 正常部の発現：GPER1, ESR2の発現はいずれも正常肺での発現は男女差はなし。喫煙の有無でも差はなし。ESR2は高齢者ほど発現が高値であった。

(3) 腫瘍部の発現：GPR1, ESR2 の腫瘍部での発現は腺癌で高値であった($P=0.004$, $P=0.05$)。GPR1 の発現はリンパ節転移例で低値($P=0.05$)、CEA 高値例で低値($P=0.03$)であった。ROC 曲線をもとに割り出した閾値で高発現、低発現例にわけると、GPR1 低値群はRFSは有意に予後不良であった($P=0.001$)、OSは予後不良である傾向はあったが有意差はなかった($P=0.07$)。ESR2 群も同様に低発現群が予後不良であったが、RFSは有意差なし($P=0.07$)、OSは有意差ありであった($P<0.001$)。

(4) 腺癌限定での解析：GPER1 は lepidic growth の要素を持つ腫瘍で高値($P=0.003$)、脈管浸潤、胸膜浸潤群で高値($P=0.03$, $P=0.03$)であった。EGFR 変異群では高値($P=0.007$)であった。予後に関してはRFSが高発現群で良好であった($P=0.002$)。

(5) 免疫染色との対比

標本の保存条件によるものか免疫染色の再現性が低く、PCR との明確な関連性を証明できなかったが、GPER1, ERbeta とともに高分化腺癌の細胞質でよく染色された。

結論：正常肺においては、GPER や ESR2 がエストロゲンの受容体として機能しているが、それらの発現が非小細胞肺癌においては有意に低下していた。また、GPER, ESR2 の発現低下は非小細胞肺癌の予後不良因子であることが示された。この結果によってエストロゲンのシグナルが非小細胞肺癌においては腫瘍抑制的に働いており、シグナルの低下が悪性度の上昇に寄与している可能性が示唆された。肺癌の進行抑制のため、これらのエストロゲンレセプターの発現を賦活したり、エストロゲンを投与することが肺癌の進行抑制に有効である可能性について今後さらなる研究が期待される

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 池田公英
2. 発表標題 非小細胞肺癌におけるER / GPER1の発現の解析
3. 学会等名 第72回日本胸部外科学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	白石 健治 (Shiraishi Kenji) (70363538)	熊本大学・病院・講師 (17401)	
研究分担者	鈴木 実 (Suzuki Makoto) (80312940)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授 (17401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------